

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of :

Ping HU, et al.

Serial No. : 10/644,077

Filed : August 20, 2003

For : BIODEGRADABLE POLYURETHANE ELASTOMER AND PREPARATION  
PROCESS THEREOF

**SUBMISSION OF PRIORITY DOCUMENT(S)**

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

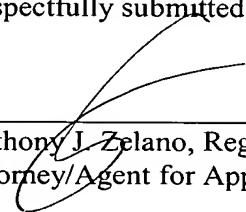
Submitted herewith is a certified copy of each of the below-identified document(s),  
benefit of priority of each of which is claimed under 35 U.S.C. § 119:

COUNTRY	APPLICATION NO.	FILING DATE
China	02129487.9	August 23, 2002

Acknowledgment of the receipt of the above document(s) is requested.

No fee is believed to be due in association with this filing, however, the Commissioner is  
hereby authorized to charge fees under 37 C.F.R. §§ 1.16 and 1.17 which may be required to  
facilitate this filing, or credit any overpayment to Deposit Account No. 13-3402.

Respectfully submitted,

  
\_\_\_\_\_  
Anthony J. Zelano, Reg. No. 27,969  
Attorney/Agent for Applicants

MILLEN, WHITE, ZELANO  
& BRANIGAN, P.C.  
Arlington Courthouse Plaza I  
2200 Clarendon Blvd. Suite 1400  
Arlington, Virginia 22201  
Telephone: (703) 243-6333  
Facsimile: (703) 243-6410

Attorney Docket No.: NTD-3

Date: December 18, 2003

# 证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2002 08 23

申 请 号： 02 1 29487.9

申 请 类 别： 发明

发明创造名称： 一种可生物降解聚氨酯弹性体的合成

申 请 人： 清华大学

发明人或设计人： 胡平； 韩涛

中华人民共和国  
国家知识产权局局长

王 景 川

2003 年 8 月 7 日

## 权 利 要 求 书

1. 一种可生物降解聚氨酯弹性体的合成方法, 其特征是: 用聚- $\beta$ -羟基丁酸酯作为原料, 通过酸催化醇解法制得 $\beta$ -羟基丁酸酯, 然后通过酯交换制得聚- $\beta$ -羟基丁酸酯二醇, 最后再与2, 6-二异氰酸酯己酸乙酯反应制备一种可生物降解聚氨酯弹性体;

其制备步骤如下:

(1) 生物发酵制得的聚- $\beta$ -羟基丁酸酯有机溶剂和二醇的混合溶液中, 加热回流24小时, 用酸做催化剂, 加热回流反应24至72小时;

(2) 将上述得到的黄色油状液体依次用半饱和氯化钠, 饱和碳酸氢钠, 饱和氯化钠洗涤, 所得水相用有机溶剂萃取, 萃取液与前面油相混和. 将所得油状物倒入冷甲醇中析出白色沉淀物为聚- $\beta$ -羟基丁酸酯二醇齐聚物;

(3) 在反应瓶中加入聚- $\beta$ -羟基丁酸酯二醇齐聚物, 在氮气保护下加热到110-150°C, 在三小时内逐渐滴加2, 6-二异氰酸酯己酸乙酯, 反应再进行2小时;

(4) 将反应产物倒入冷的去离子水中得到白色弹性体, 此即为本发明可生物降解的聚氨酯弹性体。

# 说明书

## 一种可生物降解聚氨酯弹性体的合成

### 技术领域

本发明属于生物材料领域，涉及到利用聚-β-羟基丁酸酯(PHB)作为原料，通过酸催化醇解法制备PHB二醇，然后再与2,6-二异氰酸酯己酸乙酯(HDI)反应制备一种可生物降解聚氨酯弹性体的方法。

### 背景技术

由于聚氨酯弹性体具有良好的力学性能以及优异的生物相容性和抗凝血性，所以聚氨酯弹性体可以用于心血管组织工程方面。聚氨酯材料作为生物吸收材料的主要问题是异氰酸酯的降解产物胺类具有生物毒性。2,6-二异氰酸酯己酸乙酯和PHB的降解中间体是对人体无毒的小分子或人体新陈代谢的产物。选择人体新陈代谢的产物作为合成无毒性生物吸收材料的单体成为合成安全的生物吸收材料的指导思想。选择交联网状结构能更自由地调整生物吸收材料的力学性能和降解速率。目前可生物降解聚氨酯的合成主要有以下几种途径：

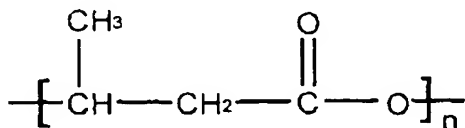
- 1 低聚糖衍生物聚氨酯
- 2 木质素、单宁及树皮衍生聚氨酯
- 3 纤维素衍生聚氨酯
- 4 淀粉衍生聚氨酯

以上几种可生物降解聚氨酯合成的思路是利用聚氨酯的异氰酸酯组分的异氰酸酯基团的高活性和天然高分子化合物的可生物降解性能，把含有多个羟基的天然高分子化合物作为聚氨酯多元醇组分之一，制成各种聚氨酯材料，可以赋予其较好的生物降解性和生物相容性。但此类聚氨酯降解产物多为对人体有害或者无法为人体吸收，因而不能用于医学领域。除此之外，还可以用可完全生物降解的聚合物例如聚乳酸、聚内酯、聚碳酸亚乙酯等作为聚氨酯的多元醇组分，与二异氰酸酯一起反应来合成可生物降解聚氨酯，这类聚氨酯特别适合应用于医学领域，但是它们的降解产物多为酸性物质，容易引起炎症。人体新陈代谢的产物中含有一定量的PHB的降解产物。

### 发明内容

本发明的目的是提供一种制造生物降解性好，生物相容性好，降解产物无毒副作用的聚氨酯弹性体的合成方法。

聚-β-羟基丁酸酯(PHB)是一种D(-)-3-羟基丁酸的光学活性聚合物，可由多种细菌生成，它作为一种细胞内碳和能量的贮存物质在细胞质中以颗粒形式聚集。PHB的化学结构如下图所示。



PHB是一种具有良好生物相容性的聚合物，与人体组织相容性好，不引起炎症，无排异且易降解，这使之可用于生物医学领域。目前PHB在医学中的应用很多，例如用于药物控制释放、手术试子，绷带，也可用作血液相容性的膜和组织工程用多孔支架等等。作为医用材料，PHB最突出的优点是具有生物相容性，异体排斥反应很小，并且在人体内降解速度慢，其降解产物不引起炎症及毒副作用。

由于PHB具有良好的生物相容性和完全可生物降解性，由它合成出的聚氨酯弹性体应该具有良好的生物相容性和一定的生物降解性，并且加之聚氨酯弹性体本身所具有的优良力学性能，这类可生物降解型聚氨酯一定会在组织工程和心血管等医学领域得到广泛的应用。

本发明一种可生物降解聚氨酯弹性体的合成方法可叙述为：用聚- $\beta$ -羟基丁酸酯(PHB)作为原料，通过酸催化醇解法制备PHB二醇，然后再与2,6-二异氰酸酯己酸乙酯(HDI)反应制备一种可生物降解聚氨酯弹性体的方法。

其制备步骤如下：

1 将生物发酵制得的PHB有机溶剂和二醇的混合溶液中，加热回流24小时，用酸做催化剂，加热回流反应24至72小时。

2 将上述得到的黄色油状液体依次用半饱和氯化钠，饱和碳酸氢钠，饱和氯化钠洗涤，所得水相用有机溶剂萃取，萃取液与前面油相混和。将所得油状物倒入冷甲醇中析出白色沉淀物为PHB二醇齐聚物。

3 在反应瓶中加入PHB二醇齐聚物，在氮气保护下加热到110-150℃，在三小时内逐渐滴加HDI，反应再进行2小时。

4 将反应产物倒入冷的去离子水中得到白色弹性体，此即为本发明可生物降解的聚氨酯弹性体。

应用本方法制备的聚氨酯弹性体具有下述特点和优点：

1 所得聚氨酯中PHB嵌段分子量和含量可以调节。

2 所得的聚氨酯弹性体具有良好的生物相容性和降解性能且降解产物对生物体无毒。

3 所得聚氨酯分子量可调。

具体实施方式

实施例 1

1 将生物发酵制得的PHB20克溶于250毫升三氯甲烷和250毫升丁二醇的混合溶液中，加热回流24小时，催化剂为对甲基苯磺酸(10g)。

2 将上述得到的黄色油状液体依次用半饱和氯化钠，饱和碳酸氢钠，饱和氯化钠洗涤，所得水相用三氯甲烷/二氯乙烷萃取，萃取液与前面油相混和。将所得油状物倒入冷甲醇中析出白色沉淀物为PHB二醇齐聚物。

3 在250ml三口瓶中加入PHB二醇齐聚物(分子量为1810)18.1克，在氮气保护下加热到110-150℃，在三小时内逐渐滴加HDI(2,6-二异氰酸酯己酸乙酯)1.686克。反应再进行2小时。

4 将反应产物倒入冷的去离子水中得到白色弹性体。

## 实施例 2

1 将生物发酵制得的PHB20克溶于250毫升三氯甲烷和250毫升戊二醇的混合溶液中,加热回流24小时,催化剂对甲基苯磺酸(10g)。

2 将上述得到的黄色油装液体依次用半饱和氯化钠,饱和碳酸氢钠,饱和氯化钠洗涤,所得水相用三氯甲烷/二氯乙烷萃取,萃取液与前面油相混和.将所得油状物倒入冷甲醇中析出白色沉淀物为PHB二醇预聚物。

3 在250ml三口瓶中加入PHB二醇预聚物(分子量为1830)18.3克,在氮气保护下加热到110-150℃,在三小时内逐渐滴加HDI(2,6-二异氰酸酯己酸乙酯)1.686克.反应再进行2小时。

4 将反应产物倒入冷的无离子水中得到白色弹性体。

## 实施例 3

1 将生物发酵制得的PHB20克溶于250毫升三氯甲烷和250毫升己二醇的混合溶液中,加热回流24小时,催化剂为对甲基苯磺酸(10g)。

2 将上述得到的黄色油装液体依次用半饱和氯化钠,饱和碳酸氢钠,饱和氯化钠洗涤,所得水相用三氯甲烷/二氯乙烷萃取,萃取液与前面油相混和.将所得油状物倒入冷甲醇中析出白色沉淀物为PHB二醇齐聚物。

3 在250ml三口瓶中加入PHB二醇齐聚物(分子量为1810)18.1克;在氮气保护下加热到110-150℃,在三小时内逐渐滴加HDI(2,6-二异氰酸酯己酸乙酯)1.686克.反应再进行2小时。

4 将反应产物倒入冷的无离子水中得到白色弹性体。

## 实施例 4

1 将生物发酵制得的PHB20克溶于250毫升二氯乙烷和250毫升乙二醇的混合溶液中,加热回流24小时,催化剂为对甲基苯磺酸(10g)。

2 将上述得到的黄色油装液体依次用半饱和氯化钠,饱和碳酸氢钠,饱和氯化钠洗涤,所得水相用三氯甲烷/二氯乙烷萃取,萃取液与前面油相混和.将所得油状物倒入冷甲醇中析出白色沉淀物为PHB二醇齐聚物。

3 在250ml三口瓶中加入PHB二醇齐聚物(分子量为1850)18.5克,在氮气保护下加热到110-150℃,在三小时内逐渐滴加HDI(2,6-二异氰酸酯己酸乙酯)1.686克.反应再进行2小时。

4 将反应产物倒入冷的无离子水中得到白色弹性体。

## 实施例 5

1 将生物发酵制得的PHB20克溶于250毫升二氯乙烷和250毫升丁二醇的混合溶液中,加热回流24小时,催化剂为磷酸(2ml)。

2 将上述得到的黄色油装液体依次用半饱和氯化钠,饱和碳酸氢钠,饱和氯化钠洗涤,所得水相用三氯甲烷/二氯乙烷萃取,萃取液与前面油相混和.将所得油状物倒入冷甲醇中析出白色沉淀物为PHB二醇齐聚物。

3 在250ml三口瓶中加入PHB二醇齐聚物(分子量为1810)18.1克,在氮气保护下加热到110-150℃,在三小时内逐渐滴加HDI(2,6-二异氰酸酯己酸乙酯)1.686克.反应再进行2小时。

4 将反应产物倒入冷的无离子水中得到白色弹性体。

#### 实施例 6

1 将生物发酵制得的PHB20克溶于250毫升二氯乙烷和250毫升丁二醇的混合溶液中, 加热回流24小时, 催化剂为盐酸(2ml)。

2 将上述得到的黄色油装液体依次用半饱和氯化钠, 饱和碳酸氢钠, 饱和氯化钠洗涤, 所得水相用三氯甲烷/二氯乙烷萃取, 萃取液与前面油相混和. 将所得油状物倒入冷甲醇中析出白色沉淀物为PHB二醇齐聚物.

3 在250ml三口瓶中加入PHB二醇齐聚物(分子量为1810)18.1克, 在氮气保护下加热到110-150℃, 在三小时内逐渐滴加HDI(2, 6-二异氰酸酯己酸乙酯)1.686克. 反应再进行2小时.

4 将反应产物倒入冷的无离子水中得到白色弹性体.

#### 实施例 7

1 将生物发酵制得的PHB20克溶于250毫升二氯乙烷和250毫升丁二醇的混合溶液中, 加热回流24小时, 催化剂为硫酸(2ml)。

2 将上述得到的黄色油装液体依次用半饱和氯化钠, 饱和碳酸氢钠, 饱和氯化钠洗涤, 所得水相用三氯甲烷/二氯乙烷萃取, 萃取液与前面油相混和. 将所得油状物倒入冷甲醇中析出白色沉淀物为PHB二醇齐聚物.

3 在250ml三口瓶中加入PHB二醇齐聚物(分子量为1810)18.1克, 在氮气保护下加热到110-150℃, 在三小时内逐渐滴加HDI(2, 6-二异氰酸酯己酸乙酯)1.686克. 反应再进行2小时.

4 将反应产物倒入冷的无离子水中得到白色弹性体.

#### 实施例 8

1 将生物发酵制得的PHB20克溶于250毫升二氯乙烷和250毫升己二醇的混合溶液中, 加热回流24小时, 催化剂为盐酸(2ml)。

2 将上述得到的黄色油装液体依次用半饱和氯化钠, 饱和碳酸氢钠, 饱和氯化钠洗涤, 所得水相用三氯甲烷/二氯乙烷萃取, 萃取液与前面油相混和. 将所得油状物倒入冷甲醇中析出白色沉淀物为PHB二醇齐聚物.

3 在250ml三口瓶中加入PHB二醇齐聚物(分子量为1810)18.1克, 在氮气保护下加热到110-150℃, 在三小时内逐渐滴加HDI(2, 6-二异氰酸酯己酸乙酯)1.686克. 反应再进行2小时.

4 将反应产物倒入冷的无离子水中得到白色弹性体.